

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg capecitabīna (*capecitabine*).

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg capecitabīna (*capecitabine*).

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg capecitabīna (*capecitabine*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg bezūdens laktozes.

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg bezūdens laktozes.

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir gaišas oranži-brūnās krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 11,4 mm garas un 5,3 mm platas tabletes ar iegrāvējumu „150” vienā pusē un gludu otru pusi.

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliektas, 14,6 mm garas un 6,7 mm platas tabletes ar iegrāvējumu „300” vienā pusē un gludu otru pusi.

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir oranži-brūnās krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 15,9 mm garas un 8,4 mm platas tabletes ar iegrāvējumu „500” vienā pusē un gludu otru pusi.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Capecitabine medac ir indicēts:

- adjuvantai terapijai pacientiem pēc III stadijas (C stadijas pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēža operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu);

- metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijai kombinācijā ar platīnu saturošiem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar docetakselu (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas. Iepriekšējā terapijas shēmā pacientam jābūt saņēmušam antraciklīnu;
- kā monoterapija pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas ķīmijterapijas ar taksāniem un antraciklīnu saturošām ķīmijterapijas shēmām vai pacientiem, kuriem nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija.

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Capecitabine medac drīkst ordinēt tikai sertificēts ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā. Ārstēšanas pirmā cikla laikā ieteicama visu pacientu rūpīga novērošana.

Ja novēro progresējošu slimību vai pārāk izteiktu toksicitāti, terapija jāpārtrauc. Standarta un samazinātas devas aprēķini atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam Capecitabine medac sākuma devām 1 250 mg/m<sup>2</sup> un 1 000 mg/m<sup>2</sup> ir sniegti attiecīgi 1. un 2. tabulā.

##### Devas

Ieteicamās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu):

##### Monoterapija

*Resnās zarnas, kolorektāls un krūts vēzis*

Lietojot monoterapijā, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva resnās zarnas vēža adjuvantai terapijai, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai vai lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1 250 mg/m<sup>2</sup>, ko lieto divreiz dienā (no rīta un vakarā, kas atbilst kopējai dienas devai 2 500 mg/m<sup>2</sup>) 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama kopumā 6 mēnešus.

##### Kombinēta terapija

*Resnās zarnas, kolorektāls un kuņģa vēzis*

Kombinētas terapijas gadījumā kapecitabīna ieteicamā sākuma deva jāsamazina līdz 800 - 1 000 mg/m<sup>2</sup>, ja zāles lieto divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, vai līdz 625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā, ja zāles lieto bez pārtraukuma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar irinotekānu, ieteicamā sākumdeva ir 800 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko septiņu dienu pārtraukums, kombinējot ar 200 mg/m<sup>2</sup> irinotekāna devu 1. dienā. Bevacizumaba iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākuma devu. Premedikācija, lai uzturētu atbilstošu šķidruma daudzumu organismā un nodrošinātu pretvemšanas efektu, saskaņā ar cisplatīna zāļu aprakstu jābūt pirms cisplatīna lietošanas pacientiem, kuri saņem kapecitabīna un cisplatīna kombināciju. Pacientiem, kuri saņem kapecitabīna un oksaliplatīna kombināciju, ieteicama premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem saskaņā ar oksaliplatīna zāļu aprakstu. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama 6 mēnešus.

##### Krūts vēzis

Kombinējot ar docetakselu, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, kombinācijā ar docetakselu - 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kuri lieto kapecitabīna un docetaksela kombinēto terapiju, saskaņā ar docetaksela zāļu aprakstu pirms docetaksela lietošanas jābūt premedikācija ar perorāliem kortikosteroīdiem, piemēram, deksametazonu.

### Capecitabine medac devas aprēķināšana

1. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1 250 mg/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1 250 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)					
	Pilna deva 1 250 mg/m <sup>2</sup>	150 mg, 300 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)			Samazināta deva (75 %) 950 mg/m <sup>2</sup>	Samazināta deva (50 %) 625 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Devas lietošanas reizē (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Devas lietošanas reizē (mg)	Devas lietošanas reizē (mg)
≤ 1,26	1 500	-	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	-	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	-	1	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	-	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	-	1	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	-	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	-	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	-	1	5	2 150	1 450

2. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1 000 mg/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1 000 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)					
	Pilna deva 1 000 mg/m <sup>2</sup>	150 mg, 300 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)			Samazināta deva (75 %) 750 mg/m <sup>2</sup>	Samazināta deva (50 %) 500 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Devas lietošanas reizē (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Devas lietošanas reizē (mg)	Devas lietošanas reizē (mg)
≤ 1,26	1 150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	-	1	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	1	1	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	-	2	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	1	2	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	-	1	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	-	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	-	1	4	1 750	1 100

### Devas pielāgošana terapijas laikā

#### *Vispārēji ieteikumi*

Kapecitabīna lietošanas izraisītu toksicitāti var ārstēt ar simptomātisku terapiju un/vai pielāgojot devu (pārtraucot terapiju vai samazinot devu). Ja deva samazināta, to vēlāk nedrīkst palielināt. Tajos toksicitātes gadījumos, kas, pēc ārstējošā ārsta uzskatiem, nav nopietni vai dzīvību apdraudoši, piemēram, alopēcija, garšas sajūtas pārmaiņas, nagu pārmaiņas, terapiju var turpināt ar to pašu devu bez tās samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Pacienti, kuri lieto kapecitabīnu, jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt ārstēšanu, ja rodas vidēji smaga vai smaga toksicitāte.

Kapecitabīna devas, kas netika lietotas toksicitātes dēļ, neaizstāj. Turpmāk norādīta ieteicamā devas pielāgošana toksicitātes gadījumā.

3. tabula. Kapecitabīna devas samazināšanas shēma (3 nedēļu ilgs cikls vai ilgstoša terapija)

Toksicitātes pakāpes*	Devas maiņa ārstēšanas kursa laikā	Devas pielāgošana jaunam ciklam/devai (% no sākuma devas)
• 1. pakāpe	Devu saglabā	Devu saglabā
• 2. pakāpe		
-1. izpausme	Pārtrauc lietošanu līdz 0 - 1. pakāpes atjaunošanai	100 %
-2. izpausme		75 %
-3. izpausme		50 %
-4. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams
• 3. pakāpe		
-1. izpausme	Pārtrauc lietošanu līdz 0 - 1. pakāpes atjaunošanai	75 %
-2. izpausme		50 %
-3. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams
• 4. pakāpe		
-1. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju vai, ja ārsts uzskata par nepieciešamu pacientam turpināt terapiju, pārtrauc lietošanu līdz 0 - 1. pakāpes atjaunošanai	50 %
- 2. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams

\* Saskaņā ar Kanādas Nacionālā vēža institūta Klīnisko pētījumu grupas (NCIC CTG – National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group) vispārējiem toksicitātes kritērijiem (1. versija) vai Vēža terapijas vērtēšanas programmas vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), ASV Nacionālais Vēža institūts, 4.0 versija. Par plaukstu-pēdu sindromu (PPS) un hiperbilirubinēmiju skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Hematoloģija

Ar kapecitabīnu nedrīkst ārstēt pacientus, kuriem neitrofilo leukocītu skaits sākotnēji ir  $<1,5 \times 10^9/l$  un/vai trombocītu skaits ir  $< 100 \times 10^9/l$ . Ja neplānotās laboratoriskās pārbaudēs ārstēšanas cikla laikā tiek atklāts, ka neitrofilo leukocītu skaits kļuvis mazāks par  $1,0 \times 10^9/l$  vai ka trombocītu skaits kļuvis mazāks par  $75 \times 10^9/l$ , ārstēšana ar kapecitabīnu jāpārtrauc.

Devas maiņa toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto 3 nedēļu cikla veidā kombinācijā ar citām zālēm Devas maiņu toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto 3 nedēļu cikla veidā kombinācijā ar citām zālēm, jāveic saskaņā ar iepriekš redzamo 3. tabulu par kapecitabīnu un atbilstoši attiecīgajam(-iem) citu zāļu aprakstam(-iem).

Terapijas cikla sākumā, ja indicēta vai nu kapecitabīna vai citu zāļu terapijas atlikšana, visu zāļu lietošana jāatliek līdz brīdim, kad rodas atbilstība prasībām visu zāļu lietošanas atsākšanai.

Ja ārstēšanas cikla laikā rodas toksiska reakcija, ko ārsts neuzskata par saistītu ar kapecitabīna lietošanu, ārstēšana ar kapecitabīnu jāturpina, un saskaņā ar atbilstošo zāļu aprakstu jāpielāgo otru zāļu deva.

Ja citu zāļu lietošana tiek pilnīgi pārtraukta, kapecitabīna lietošanu var atsākt, ja ir panākta atbilstība visiem kapecitabīna terapijas atsākšanas nosacījumiem.

Šis ieteikums ir attiecināms uz visām indikācijām un visām īpašām pacientu grupām.

#### *Devas maiņa toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto ilgstoši kombinācijā ar citām zālēm*

Devas maiņu toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto ilgstoši kombinācijā ar citām zālēm, jāveic saskaņā ar iepriekš redzamo 3. tabulu par kapecitabīnu un atbilstoši attiecīgajam citu zāļu aprakstam.

#### Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām

##### *Aknu darbības traucējumi*

Nav pietiekami daudz datu par lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu. Nav pieejami dati par cirozes vai hepatīta izraisītiem aknu darbības traucējumiem.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min [*Cockcroft* un *Gault*]) kapecitabīna lietošana ir kontrindicēta. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 30 - 50 ml/min) ir palielināts 3. vai 4. pakāpes blakusparādību rašanās biežums, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams samazināt sākuma devu līdz 75 % no sākuma devas 1 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākuma devu 1 000 mg/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 51 - 80 ml/min) sākuma deva nav jāpielāgo. Ja pacientam terapijas laikā rodas 2., 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, ieteicama rūpīga novērošana un tūlītēja terapijas pārtraukšana, kā arī turpmākās devas pielāgošana pēc iepriekš 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Ja aprēķinātais kreatinīna klīrenss ārstēšanas laikā samazinās zem 30 ml/min, Capecitabine medac lietošana ir jāpārtrauc. Šie ieteikumi par devas pielāgošanu nieru darbības traucējumu gadījumā attiecas gan uz monoterapiju, gan kombinēto terapiju (skatīt arī apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” tālāk).

##### *Gados vecāki pacienti*

Kapecitabīna monoterapijas laikā sākuma deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ≥ 60 gadu vecumā daudz biežāk radās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem.

Lietojot kapecitabīnu kombinācijā ar citām zālēm, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g. v.) radās vairāk 3. un 4. pakāpes blakusparādību (NBP) nekā gados jaunākiem pacientiem, to vidū tādas, kuru dēļ lietošana bija jāpārtrauc. Ieteicama ≥ 60 gadu vecu pacientu rūpīga novērošana.

- *Lietojot kombinācijā ar docetakselu*, pacientiem ≥ 60 gadu vecumā pieauga 3. vai 4. pakāpes ar terapiju saistīto blakusparādību un ar terapiju saistīto nopietno blakusparādību biežums (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ≥ 60 gadu vecumā ieteicams samazināt kapecitabīna sākuma devu līdz 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā). Ja ≥ 60 g. v. pacientiem, kuri saņem samazinātu kapecitabīna sākuma devu kombinācijā ar docetakselu, nenovēro toksiskas reakcijas, kapecitabīna devu var piesardzīgi palielināt līdz 1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā.

##### *Pediātriskā populācija*

Capecitabine medac nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā resnās zarnas, kolorektāla, kuņģa un krūts vēža indikācijas gadījumā.

##### Lietošanas veids

Capecitabine medac tabletes jānorij veselas, uzdzertot ūdeni, 30 minūšu laikā pēc ēšanas. Capecitabine medac tabletes nedrīkst saspīest vai sagriezt.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Anamnēzē smagas un neparedzētas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju.
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai fluoruracilu.
- Znāms dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) pilnīgs deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.
- Pacienti ar smagu leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.
- Pacienti ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).
- Nesen saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar brivudīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu par zāļu mijiedarbību).
- Ja ir kontrindikācijas jebkurām kombinācijā lietojamām zālēm, šīs zāles nedrīkst lietot.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte

Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte izpaužas ar caureju, sāpēm vēderā, sliktu dūšu, stomatītu un plaukstu-pēdu sindromu (PPS, plaukstu un pēdu ādas reakciju, palmāri-plantāru eritrodizestēziju). Lielākā daļa blakusparādību ir pārejošas, un to gadījumā terapija nav jāpārtrauc, lai gan var būt jāatceļ vai jāsamazina deva.

#### Caureja

Pacienti ar izteiktu caureju rūpīgi jānovēro un, ja rodas dehidratācija, jālieto šķidruma un elektrolītu aizstājterapija. Var lietot parastos pretcaurejas līdzekļus (piemēram, loperamīdu). Pēc *NCIC CTC 2.* pakāpes caureja ir biežāka vēdera izeja (4 - 6 reizes dienā) vai nakts laikā; 3. pakāpes caureja – kā biežāka vēdera izeja (7 - 9 reizes dienā) vai nesaturēšana un malabsorbācija. 4. pakāpes caureja ir biežāka vēdera izeja ( $\geq 10$  reizes dienā) vai masīva asinis saturoša caureja, vai nepieciešama parenterāla atbalstoša terapija. Ja nepieciešams, ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Dehidratācija

Dehidratācija jānovērš vai jāārstē rašanās brīdī. Pacienti ar anoreksiju, astēniju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju var strauji attīstīties dehidratācija. Dehidratācija var izraisīt akūtu nieru mazspēju, īpaši pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai lietojot kapecitabīnu vienlaikus ar nefrotoksiskām zālēm. Dehidratācijas izraisīta akūta nieru mazspēja var beigties letāli. Ja rodas 2. (vai augstākas) pakāpes dehidratācija, kapecitabīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jāārstē. Terapiju nedrīkst atsākt līdz dehidratācijas likvidēšanai un provocējošo iemeslu koriģēšanai vai kontrolei. Devu maiņai jāatbilst provocējošajām blakusparādībām atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Plaukstu-pēdu sindroms

PPS (ko sauc arī par plaukstu-pēdu ādas reakciju vai palmāri-plantāru eritrodizestēziju, vai ķīmijterapijas izraisītu pirkstu galu eritēmu).

1. pakāpes PPS definē kā plaukstu un/vai pēdu nejutīgumu, dizestēziju/parestēziju, kņudēšanu, nesāpīgu pietūkumu vai apsārtumu un/vai diskomfortu, kas netraucē pacienta parastās darbības.

2. pakāpes PPS – plaukstu un/vai pēdu sāpīgs apsārtums un pietūkums un/vai diskomforts, kas traucē pacienta ikdienas darbības.

3. pakāpes PPS – plaukstu un/vai pēdu mitrā zvīņošanās, čūlošanās, pūšļu veidošanās un stipras sāpes un/vai izteikts diskomforts, kuru dēļ pacients nevar strādāt vai veikt ikdienas darbības. Persistējošs vai smags PPS (2. pakāpe vai augstāka) var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma, kas varētu ietekmēt pacienta identificēšanu. Ja rodas 2. vai 3. pakāpes PPS, kapecitabīna terapija jāpārtrauc, līdz izpausmes izzūd vai samazinās līdz 1. pakāpei. Pēc 3. pakāpes PPS rašanās kapecitabīna turpmākās devas jāsamazina. Ja kapecitabīnu un cisplatīnu lieto kombinācijā, B6 vitamīna (piridoksīna) lietošana simptomātiskai vai sekundārai profilaktiskai PPS ārstēšanai nav ieteicama, jo publicēti ziņojumi, ka

tas var samazināt cisplatīna efektivitāti. Iegūti pierādījumi, ka dekspantenols ir efektīvs PPS profilakses līdzeklis ar kapecitabīnu ārstētiem pacientiem.

#### Kardiotoksicitāte

Fluorpirimidīna terapija ir saistīta ar kardiotoksicitāti, tostarp miokarda infarktu, stenokardiju, aritmiju, kardiogēnu šoku, pēkšņu nāvi un elektrokardiogrāfiskas pārmaiņām (tostarp ļoti reti QT intervāla pagarināšanās gadījumiem). Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk var rasties pacientiem ar koronāro sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja kapecitabīnu, ziņots par sirds ritma traucējumiem (tostarp kambaru fibrilāciju, *torsades de pointes* un bradikardiju), stenokardiju, miokarda infarktu, sirds mazspēju un kardiomiopātiju. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir nozīmīgas sirds slimības, aritmijas un stenokardija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Hipo- vai hiperkalciēmija

Kapecitabīna terapijas laikā ziņots par hipo- vai hiperkalciēmiju. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir hipo- vai hiperkalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimības

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimību, piemēram, metastāzēm smadzenēs vai neiropatiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Cukura diabēts vai elektrolītu līdzsvara traucējumi

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar cukura diabētu vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, jo kapecitabīna terapijas laikā šie traucējumi var pastiprināties.

#### Antikoagulācija ar kumarīna atvasinājumu

Mijiedarbības pētījumā ar vienas varfarīna devas nozīmēšanu, novēroja būtisku S-varfarīna AUC (+57 %) palielināšanos. Šie rezultāti ļauj domāt par mijiedarbību, kuru, iespējams, izraisa kapecitabīns, inhibējot citohroma P450 2C9 izoenzīma sistēmu. Pacientiem, kuriem vienlaikus tiek veikta kapecitabīna un perorālo kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu terapija, rūpīgi jānovēro antikoagulantu atbildes reakcija (starptautiskais standartizētais koeficients [*International Normalised Ratio*, INR] vai protrombīna laiks) un attiecīgi jāpielāgo antikoagulanta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Brivudīns

Brivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar kapecitabīnu. Pēc šādas zāļu mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgām starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Netīšas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar kapecitabīnu, jāveic piemērotas darbības, lai samazinātu kapecitabīna toksicitāti. Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt. Jāuzsāk visi pasākumi, lai novērstu sistēmisku infekciju un dehidratāciju.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami dati par lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kapecitabīna lietošanas laikā rūpīgi jānovēro pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, neatkarīgi no tā, ir vai nav atklātas metastāzes aknās. Kapecitabīna lietošana jāpārtrauc, ja terapijas laikā bilirubīna līmenis paaugstinās  $> 3,0 \times \text{ANR}$  vai aknu aminotransferāžu (AsAT, AlAT) līmenis paaugstinās  $> 2,5 \times \text{ANR}$ . Kapecitabīna monoterapiju var atsākt, kad bilirubīna līmenis pazeminās līdz  $\leq 3,0 \text{ ANR}$  vai aknu aminotransferāžu līmenis pazeminās līdz  $\leq 2,5 \text{ ANR}$ .

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 50 ml/min) ir palielināts 3. un 4. pakāpes blakusparādību rašanās biežums, salīdzinot ar kopējo populāciju (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).



### Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

DPD aktivitāte ierobežo 5-fluoruracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītais toksicitātes risks, tai skaitā, piemēram, stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neirotoksicitātes risks.

Ar DPD deficītu saistīta toksicitāte parasti rodas pirmajā ārstēšanas ciklā vai pēc devas palielināšanas.

### Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir sastopams reti (0,01–0,5% eiropiešu). Pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes attīstības risks, un viņus nedrīkst ārstēt ar Capecitabine medac (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Daļējs DPD deficīts

Aprēķināts, ka daļējs DPD deficīts skar 3–9% eiropiešu rases populācijas. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un potenciāli dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risks. Lai šo toksicitāti ierobežotu, jāapsver samazināta sākuma deva. DPD deficīts jāuzskata par rādītāju, kas jāņem vērā kopā ar citiem devas samazināšanas standarta pasākumiem. Sākuma devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, turpmākās devas var palielināt, rūpīgi kontrolējot.

### DPD deficīta testēšana

Lai gan optimāla testēšanas metodika pirms ārstēšanas ir neskaidra, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Capecitabine medac ir ieteicama fenotipa un/vai genotipa testēšana. Ir jāņem vērā piemērojāmās klīniskās vadlīnijas.

### DPD deficīta genotipiskais raksturojums

Retu DPYD gēna mutāciju testēšana pirms ārstēšanas, var noteikt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti c.1905+1G>A [zināms arī kā DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 var izraisīt DPD enzimatiskās aktivitātes pilnīgu trūkumu vai samazināšanos. Citi reti varianti arī var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risku.

Zināms, ka dažas homozigotas un saliktas heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četru variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) izraisa pilnīgu vai gandrīz pilnīgu enzīma DPD aktivitātes trūkumu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotas DPYD variantiem (tai skaitā c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantu) ir paaugstināts smagas toksicitātes attīstības risks, ja viņus ārstē ar fluorpirimidīniem.

Eiropiešu rases pacientiem heterozigotas c.1905+1G>A genotipa DPYD gēnā biežums ir aptuveni 1 %, c.2846A>T ir 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variants ir 2,6–6,3 % un c.1679T>G ir no 0,07 līdz 0,1 %.

Dati par četru DPYD variantu biežumu citām rasēm, kas nav eiropieši, ir ierobežoti. Pašlaik tiek uzskatīts, ka četru DPYD variantu (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) afrikāņu (afroamerikāņu) vai aziātu izcelsmes rasēm faktiski nav.

### DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

Lai noteiktu DPD deficīta fenotipisko raksturojumu, pirms terapijas ieteicams izmērīt endogēnā DPD substrāta uracila (U) līmeni asinīs plazmā.

Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes attīstības risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila robežvērtībām, kas definē pilnīgu un daļēju DPD deficītu, ir neskaidrības, jāuzskata, ka uracila līmenis asinīs  $\geq 16$  ng/ml un  $< 150$  ng/ml norāda uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Uracila

līmenis asinīs  $\geq 150$  ng/ml jāuzskata par norādi uz pilnīgu DPD deficītu, un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku.

#### Oftalmoloģiskas komplikācijas

Pacienti rūpīgi jānovēro vai nerodas oftalmoloģiskas komplikācijas, kā piemēram keratīts un radzenes bojājumi, it īpaši, ja anamnēzē ir acu bojājumi. Acu bojājumu ārstēšana jāveic klīniski izvērtējot gadījumu.

#### Smagas ādas reakcijas

Kapecitabīns var izraisīt smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ir smagas ādas reakcijas, kapecitabīna lietošana pilnībā jāpārtrauc.

#### Palīgvielas

Tā kā šīs zāles par palīgvielu satur bezūdens laktozi, tās nedrīkst lietot pacienti ar šādiem retiem pārmantotiem traucējumiem: galaktozes nepanesamība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Capecitabine medac tabletes nedrīkst saspīst vai sagriezt. Ja pacients vai aprūpētājs nonāk saskarē ar saspīstām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm, var parādīties nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

##### Brivudīns

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-fluorouracils, tegafūrs) mijiedarbību, kas radās brivudīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, ir iespējami letāla. Tādēļ brivudīnu nedrīkst ordinēt vienlaikus ar kapecitabīnu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas.

##### Citohroma P-450 2C9 (CYP2C9) substrāti

Formāli mijiedarbības pētījumi par kapecitabīnu un citiem CYP 2C9 substrātiem, izņemot varfarīnu, nav veikti. Lietojot kapecitabīnu vienlaikus ar 2C9 substrātiem (piemēram, fenitoīnu), jāievēro piesardzība. Skatīt arī informāciju par mijiedarbību ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem turpmāk un 4.4. apakšpunktu.

##### Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Pacientiem, kuri lietoja kapecitabīnu vienlaikus ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu un fenpropukonu, novēroja izmaiņas asinsreces rādītājos un/vai asiņošanu. Šīs izpausmes radās vairāku nedēļu līdz vairāku mēnešu laikā pēc kapecitabīna terapijas sākuma un dažos gadījumos viena mēneša laikā pēc kapecitabīna terapijas pārtraukšanas.

Klīniskajā farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumā pēc vienreizējas 20 mg varfarīna devas kapecitabīna terapija palielināja S-varfarīna AUC par 57 %, paaugstinot INR par 91 %. Tā kā R-varfarīna metabolisms netika ietekmēts, šie rezultāti liecina, ka kapecitabīns nomāc izozīmu 2C9, bet neietekmē izozīmu 1A2 un 3A4. Pacientiem, kuri vienlaikus ar kapecitabīnu lieto kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nav izmaiņas asinsreces rādītājos (PL vai INR), un attiecīgi jāpielāgo antikoagulantu deva.

### Fenitoīns

Lietojot vienlaikus ar kapecitabīnu, atsevišķos gadījumos novērota fenitoīna koncentrācijas palielināšanās plazmā, kas rada fenitoīna intoksikācijas simptomus. Pacientiem, kuri lieto fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, regulāri jāpārbauda, vai nav paaugstināta fenitoīna koncentrācija plazmā.

### Folīnskābe/folskābe

Pētījumā par kombinētu kapecitabīna un folīnskābes terapiju noteikts, ka folīnskābei nav nozīmīgas ietekmes uz kapecitabīna un tā metabolītu farmakokinētiku. Taču folīnskābe ietekmē kapecitabīna farmakodinamiku, un tā var pastiprināt kapecitabīna toksicitāti: kapecitabīna maksimālā panesamā deva (MPD), lietojot kapecitabīnu intermitējošas shēmas veidā monoterapijā, bija 3 000 mg/m<sup>2</sup> dienā, turpretim, lietojot kopā ar folīnskābi (30 mg perorāli 2 reizes dienā), tā bija tikai 2 000 mg/m<sup>2</sup> dienā. Pastiprinātā toksicitāte var būt nozīmīga, mainot terapiju no 5-FU/LV uz kapecitabīnu. Tā var būt nozīmīga, veicot arī folskābes papildterapiju folātu deficīta gadījumā, jo folīnskābe un folskābe ir līdzīgas.

### Antacīdie līdzekļi

Tika pētīta alumīnija hidroksīdu un magnija hidroksīdu saturoša antacīda līdzekļa ietekme uz kapecitabīna farmakokinētiku. Novēroja nelielu kapecitabīna un viena metabolīta 5'-dezoksi-5-fluorocitidīna (5'-DFCR) koncentrācijas paaugstināšanos plazmā; ietekme uz 3 galvenajiem metabolītiem: 5'-dezoksi-5-fluoruridīna (5'-DFUR), 5-FU un  $\alpha$ -fluor- $\beta$ -alanīnu (FBAL) netika atklāta.

### Allopurinols

Novērota allopurinola mijiedarbība ar 5-FU ar iespējamu 5-FU efektivitātes mazināšanos. Jāizvairās no kapecitabīna un allopurinola vienlaikus lietošanas.

### Interferons alfa

Lietojot kopā ar alfa-2a interferonu (3 MSV/m<sup>2</sup> dienā), kapecitabīna MPD bija 2 000 mg/m<sup>2</sup> dienā, salīdzinot ar 3 000 mg/m<sup>2</sup> dienā, kad kapecitabīns tika lietots monoterapijā.

### Staru terapija

Kapecitabīna MPD, lietojot monoterapijā pēc intermitējošas shēmas, ir 3 000 mg/m<sup>2</sup> dienā, bet, lietojot kombinācijā ar staru terapiju taisnās zarnas vēža gadījumā, kapecitabīna MPD ir 2 000 mg/m<sup>2</sup> dienā, izmantojot nepārtraukto shēmu vai lietojot zāles katru dienu no pirmdienas līdz piektdienai 6 nedēļas ilga staru terapijas kursa laikā.

### Oksaliplatīns

Kapecitabīnu lietojot kombinācijā ar oksaliplatīnu vai kombinācijā ar oksaliplatīnu un bevacizumabu, netika konstatēta nekāda klīniski nozīmīga kapecitabīna vai tā metabolītu, brīvā platīna vai kopējā platīna iedarbības atšķirība.

### Bevacizumabs

Oksaliplatīna klātbūtnē netika konstatēta nekāda klīniski nozīmīga bevacizumaba ietekme uz kapecitabīna vai tā metabolītu farmakokinētikas raksturlielumiem.

### Mijiedarbība ar uzturu

Visos klīniskos pētījumos pacientiem tika norādīts lietot kapecitabīnu 30 minūšu laikā pēc ēdienreizes. Tā kā pašreiz pieejamie dati par lietošanas drošumu un efektivitāti pamatojas uz lietošanu kopā ar uzturu, kapecitabīnu ieteicams lietot kopā ar uzturu. Šādi lietojot, samazinās kapecitabīna uzsūkšanās ātrums (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības kapecitabīna terapijas laikā. Ja iestājas grūtniecība kapecitabīna lietošanas laikā, pacientei jāizskaidro iespējamais risks auglim.

Ārstēšanas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Balstoties uz ģenētiskās toksicitātes pētījumu atradēm, pacientiem vīriešiem ar partnerēm sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija..

#### Grūtniecība

Nav pētījumu par kapecitabīna lietošanu grūtniecēm, tomēr jāņem vērā, ka, lietojot grūtniecības laikā, kapecitabīns var kaitīgi ietekmēt augli. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem kapecitabīna lietošana izraisīja embrija bojāeju un teratogēnu ietekmi. Šīs atrades ir paredzamā fluorpirimidīna atvasinājumu iedarbība. Kapecitabīna lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kapecitabīns izdalās mātes pienā. Pētījumi, lai novērtētu kapecitabīna ietekmi uz piena veidošanos vai tā izdalīšanos cilvēka pienā, nav veikti. Pelēm laktācijas periodā pienā atklāts nozīmīgs kapecitabīna un tā metabolītu daudzums. Potenciāli negatīvā ietekme uz zīdaini, kuru baro ar krūti nav zināma, tādēļ laikā kamēr saņem ārstēšanu ar kapecitabīnu un 2 nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas jāpārtrauc barošanu ar krūti.

#### Fertilitāte

Nav datu par kapecitabīna ietekmi uz fertilitāti. Kapecitabīna pivotālajos pētījumos tika iekļautas sievietes fertīlā vecumā un vīrieši, bet tikai tad, ja viņi piekrita visa pētījuma garumā un pietiekami ilgi pēc pētījuma beigām izmantot pieņemamu kontracepcijas metodi.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kapecitabīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Kapecitabīns var izraisīt reiboni, nespēku un sliktu dūšu.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošības profila kopsavilkums

Kapecitabīna vispārējā drošuma profila pamatā ir dati par vairāk nekā 3 000 pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīna kombināciju ar dažādām ķīmijterapijas shēmām daudzu indikāciju gadījumā. Kapecitabīna monoterapijas drošuma profils metastātiska krūts vēža, metastātiska kolorektāla vēža un adjuvantas terapijas resnās zarnas vēža gadījumā ir līdzīgs. Sīkāku informāciju par lieliem pētījumiem, tostarp pētījuma plānojumiem un galvenajiem efektivitātes rezultātiem, skatīt 5.1. apakšpunktā.

Visbiežāk novērotās un/vai klīniski nozīmīgās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās zāļu blakusparādības (NBP) bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (īpaši caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, stomatīts), PPS (palmāri-plantāra eritrodizestēzija), nespēks, astēnija, anoreksija, kardiotoksicitāte, pastiprināti nieru darbības traucējumi pacientiem ar iepriekš traucētu nieru darbību un tromboze/embolija.

#### Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

NBP, kuras pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai maz iespējami saistītām ar kapecitabīna lietošanu, minētas 4. tabulā kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 5. tabulā, lietojot kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā. Turpmāk minētie apzīmējumi lietoti, lai sakārtotu NBP pēc to sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas no nopietnības samazinājuma secībā.

Kapecitabīna monoterapija

4. tabulā norādīto NBP, kas saistītas ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu, pamatā ir trīs lielu pētījumu, kuros piedalījās vairāk nekā 1 900 pacientu (pētījumi M66001, SO14695 un SO14796), drošuma datu apvienotā analīze. NBP pievienota attiecīgajai biežuma grupai atbilstoši kopējai sastopamībai apvienotā analīzē.

4. tabula. Kopsavilkums par NBP, kas novērotas ar kapecitabīna monoterapiju ārstētiem pacientiem

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3. - 4. pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> <b>(pēcregistrācijas pieredze)</b>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	Herpes vīrusa infekcija, nazofaringīts, apakšējo elpošanas ceļu infekcija	Sepse, urīnceļu infekcija, celulīts, tonsilīts, faringīts, mutes dobuma kandidoze, gripa, gastroenterīts, sēnīšu infekcija, infekcija, zoba abscess	-
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji</i>	-	-	Lipoma	-
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	-	Neitropēnija, anēmija	Febrila neitropēnija, pancitopēnija, granulocitopēnija, trombocitopēnija, leukopēnija, hemolītiska anēmija, paaugstināts INR/pagarināts protrombīna laiks	-
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	-	Paaugstināta jutība	-
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ķermeņa masa	Diabēts, hipokaliēmija, ēstgribas traucējumi, vājš barojums, hipertrigliceridēmija	-
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Bezmiegs, depresija	Apjukuma stāvoklis, panikas lēkme, depresīvs garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme	-

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3. - 4. pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> <b>(pēc reģistrācijas pieredze)</b>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	-	Galvassāpes, letarģija, reibonis, parestēzija, garšas sajūtas traucējumi	Afāzija, atmiņas traucējumi, ataksija, sinkope, līdzsvara traucējumi, jušanas traucējumi, perifēra neiropātija	Toksiska leikoencefalopātija (ļoti reti)
<i>Acu bojājumi</i>	-	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts, acs kairinājums	Samazināts redzes asums, redzes dubultošanās	Asaru kanāla stenoze (reti), radzenes bojājumi (reti), keratīts (reti), punktveida keratīts (reti)
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	-	<i>Vertigo</i> , sāpes ausī	-
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	-	Nestabila stenokardija, stenokardija, miokarda išēmija, priekškambaru mirdzēšana, aritmija, tahikardija, sinusa tahikardija, sirdsklauves	Kambaru fibrilācija (reti), QT intervāla pagarināšanās (reti), <i>torsade de pointes</i> (reti), bradikardija (reti), vazospazma (reti)
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	-	Tromboflebīts	Dziļo vēnu tromboze, hipertensija, petēhijas, hipotensija, karstuma viļņi, perifēra salšanas sajūta	-
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	-	Elpas trūkums, deguna asiņošana, klepus, rinoreja	Plaušu embolija, pneimotorakss, asins spļaušana, astma, elpas trūkums slodzes laikā	-

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3. - 4. pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	<b>Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)</b>
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, stomatīts, sāpes vēderā	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, aizcietējums, sāpes vēdera augšējā daļā, dispepsija, meteorisms, sausums mutē	Zarnu nosprostojums, ascīts, enterīts, gastrīts, disfāģija, sāpes vēdera lejasdaļā, ezofagīts, nepatīkama sajūta vēderā, gastroezofageāla atvīļņa slimība, kolīts, asinis izkārnījumos	-
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	-	Hiperbilirubinēmija, novirzes aknu funkcionālajos testos	Dzelte	Aknu mazspēja (reti), holestātisks hepatīts (reti)
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms**	Izsitumi, alopecija, eritēma, sausa āda, nieze, ādas hiperpigmentācija, makulāri izsitumi, ādas zvīņošanās, dermatīts, pigmentācijas traucējumi, nagu bojājumi	Ādas pūslīšu veidošanās, ādas čūla, izsitumi, nātrene, fotosensitivitātes reakcija, plaukstu eritēma, sejas pietūkums, purpura, starojuma „atmiņas” sindroms	Ādas sarkanā vilkēde (reti), smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (ļoti reti) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	-	Sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, artralģija	Locītavu pietūkums, sāpes kaulos, sāpes sejā, skeleta muskuļu stīvums, muskuļu vājums	-
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	-	-	Hidronefroze, urīna nesaturēšana, hematūrija, niktūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	-
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	-	-	Asiņošana no maksts	-

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3. - 4. pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	<b>Reti/Ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)</b>
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nespēks, astēnija	Drudzis, perifēra tūska, nespēks, sāpes krūšu kurvī	Tūska, drudzis, gripai līdzīga slimība, drebuļi, paaugstināta ķermeņa temperatūra	-

\*\* Balstīts uz pēcreģistrācijas pieredzi, persistējošs vai smags plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma (skatīt 4.4 apakšpunktu).

### Kapecitabīns kombinētajā terapijā

5. tabulā uzskaitīto NBP, kas saistītas ar kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā, pamatā ir drošuma dati par vairāk nekā 3 000 pacientiem. NBP pievienotas atbilstoši sastopamības biežuma grupai (ļoti bieži vai bieži) atbilstoši vislielākajam biežumam, kas novērots jebkurā lielā klīniskā pētījumā un ir pievienotas tikai tad, ja tās novērotas papildus tām, kas novērotas kapecitabīna monoterapijas gadījumā vai ar lielāku sastopamību nekā kapecitabīna monoterapijas gadījumā (skatīt 4. tabulu). Retākas NBP, kas novērotas lietojot kapecitabīnu kombinētā terapijā, atbilst NBP, kas novērotas kapecitabīna monoterapijā vai monoterapijā ar kombinētas terapijas zālēm (literatūrā un/vai atbilstošā zāļu aprakstā).

Dažas NBP ir reakcijas, ko bieži novēro, lietojot kombinētas terapijas zāles (piemēram, perifēra sensorā neiropātija, lietojot docetakselu vai oksaliplatīnu, hipertensija, lietojot bevacizumabu); tomēr nevar izslēgt paasinājumu, lietojot kapecitabīnu.

5. tabula. Kopsavilkums par NBP, kas novērotas pacientiem kapecitabīna kombinētās terapijas laikā papildus tām, par kurām ziņots kapecitabīna monoterapijas laikā vai kuras iedalītas biežākas sastopamības grupā, salīdzinot ar kapecitabīna monoterapiju

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Reti/Ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)</b>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , urīnceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, augšējo elpceļu infekcija, iesnas, gripa, <sup>+</sup> infekcija, mutes herpes	-
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<sup>+</sup> Neitropēnija, <sup>+</sup> leikopēnija, <sup>+</sup> anēmija, <sup>+</sup> neitropēniskais drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, <sup>+</sup> febrila neitropēnija	-
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	Paaugstināta jutība	-
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagniēmija, hipokalciēmija, hiperglikēmija	-
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Miega traucējumi, trauksme	-



<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> <b>(pēc reģistrācijas pieredze)</b>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Parestēzija, dizestēzija, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, dizgeizija, galvassāpes	Neirotoksicitāte, trīce, neiralģija, paaugstinātas jutības reakcijas, hipoestēzija	-
<i>Acu bojājumi</i>	Pastiprināta asarošana	Redzes traucējumi, sausas acis, sāpes acīs, redzes traucējumi, redzes miglošanās	-
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	Troksnis ausīs, pavājināta dzirde	-
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	Priekškambaru mirdzēšana, sirds išēmija/infarkts	-
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Apakšējo ekstremitāšu tūska, hipertensija, + embolija un tromboze	Pietvīkums, hipotensija, hipertensīvā krīze, karstuma viļņi, flebīts	-
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Rīkles iekaisums, rīkles dizestēzija	Žagas, faringolaringeālas sāpes, disfonija	-
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana, čūlas mutes dobumā, gastrīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, sāpes mutē, disfāģija, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes dizestēzija, mutes parestēzija, mutes hipoestēzija, nepatīkama sajūta vēderā	-
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Aknu darbības traucējumi	-
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Alopēcija, nagu bojājumi	Pārmērīga svīšana, eritematozi izsitumi, nātrene, svīšana naktī	-
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs	Žokļa sāpes, muskuļu spazmas, trizms, muskuļu vājums	-
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	-	Hematūrija, proteīnūrija, samazināts kreatinīna nieru klīrenss, dizūrija	Akūta nieru mazspēja dehidratācijas dēļ (reti)

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Reti/Ļoti reti</b> <b>(pēcregistrācijas pieredze)</b>
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Drudzis, vājums, <sup>+</sup> letarģija, temperatūras nepanesība	Ģlotādas iekaisums, ekstremitātes sāpes, sāpes, drebuļi, sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, <sup>+</sup> drudzis, ar infūziju saistīta reakcija, reakcija injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā	-
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	-	Kontūzija	-

<sup>+</sup> Katra termina sastopamības biežuma pamatā ir visu pakāpju NBP. Terminu, kas atzīmēti ar <sup>+</sup>, sastopamības biežuma pamatā ir 3. - 4. pakāpes NBP. NBP pievienotas atbilstoši lielākam biežumam jebkurā no lieliem kombinētas terapijas pētījumiem.

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### PPS (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietojot 1 250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu divas reizes dienā 1. - 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 53 - 60 % gadījumu visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna monoterapijas pētījumos (ietverti resnās zarnas vēža adjuvantas terapijas, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanas un krūts vēža ārstēšanas pētījumi) un 63 % gadījumu tika novērots kapecitabīna/docetaksela grupā metastātiska krūts vēža ārstēšanā. Lietojot 1 000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu divas reizes dienā 1. - 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 22 - 30 % gadījumu visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna kombinētā terapijā.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4 700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju dēļ (resnās zarnas, kolorektāls, kuņģa un krūts vēzis), konstatēja, ka PPS (visu pakāpju) radās 2 066 (43 %) pacientiem pēc vidēji 239 [95 % TI 201, 288] dienām pēc ārstēšanas ar kapecitabīnu sākšanas. Apkopojot visus pētījumus, šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar paaugstinātu PPS rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākuma deva (grams), mazāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1\*kg), lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās, lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), sieviešu dzimums un labi Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) rādītāji sākumā (0, salīdzinot ar  $\geq 1$ ).

#### Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kapecitabīns var izraisīt caureju, kas novērota līdz pat 50 % pacientu.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4 700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar palielinātu caurejas rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākuma deva (grams), lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), un sieviešu dzimums. Šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar samazinātu caurejas rašanās risku: lielāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1\*kg) un lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās.

#### Kardiotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Papildu 4. un 5. tabulā minētajām NBP šādas NBP, kuru sastopamības biežums bija mazāks par 0,1 %, tika saistītas ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu, pamatojoties uz klīnisko drošuma datu par 7 klīniskiem pētījumiem, kuros iekļauti 949 pacienti, apvienoto analīzi (2 III fāzes un 5 II fāzes klīniskie pētījumi par metastātisku kolorektālu vēzi un metastātisku krūts vēzi): kardiomiopātija, sirds mazspēja, pēkšņa nāve un kambaru ekstrasistoles.

#### Encefalopātija

Papildu 4. un 5. tabulā minētām NBP un pamatojoties uz iepriekš minēto apvienoto analīzi par klīnisko drošuma datiem 7 klīniskos pētījumos, encefalopātija arī tika saistīta ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu ar biežumu mazāku par 0,1 %.

#### Saskare ar saspiestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm

Saskares gadījumos ar saspiestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: acu kairinājums, acu pietūkums, ādas izsitumi, galvassāpes, parestēzija, caureja, slikta dūša, kuņģa kairinājums un vemšana.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Drošuma datu analīze  $\geq 60$  gadus veciem pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju, un pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību un ar ārstēšanu saistītu nopietnu blakusparādību biežumu, salīdzinot ar  $\geq 60$  gadus veciem pacientiem. Pacientiem vecumā  $\geq 60$  gadiem, kuri ārstēti ar kapecitabīnu kopā ar docetakselu, blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta agrāk, salīdzinot ar  $< 60$  gadus veciem pacientiem.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4 700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem) bija statistiski nozīmīgi saistīts ar paaugstinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

##### Dzimums

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4 700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka sieviešu dzimums bija statistiski nozīmīgi saistīts ar paaugstinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

##### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Drošības datu analīze pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju (kolorektāls vēzis) un kuriem sākotnēji bija nieru darbības traucējumi, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību biežumu, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (attiecīgi 36 % pacientu bez nieru darbības traucējumiem  $n = 268$ , salīdzinot ar 41 % vieglu traucējumu gadījumā  $n = 257$  un 54 % vidēji smagu traucējumu gadījumā  $n = 59$ ) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem biežāk tika samazināta deva (44 %), salīdzinot ar 33 % un 32 % pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem, un palielinājās agrīnas ārstēšanas pārtraukšanas biežums (21 % ārstēšana tika pārtraukta pirmo divu ciklu laikā), salīdzinot ar 8 % un 5 % pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas izpausmes ir slikta dūša, vemšana, caureja, gļotādas iekaisums, kuņģa un zarnu trakta kairinājums un asiņošana un kaulu smadzeņu nomākums. Pārdozēšanas gadījumā jāveic standartterapija un palīgpasākumi, lai mazinātu radušās klīniskās izpausmes un novērstu to iespējamās komplikācijas.

## 5. FARMAKOĻOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pirimidīna analogi, pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01BC06

Kapecitabīns ir necitotoksisks fluorpirimidīna karbamāts, kas darbojas kā perorāli lietojamās citotoksiskās vielas 5-FU prekursors. Kapecitabīns tiek aktivēts vairākos pakāpeniskos enzimatiskos procesos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā beigu pārveidošanā par 5-FU piedalās enzīms timidīna fosforilāze (*ThyPase*), ko atrod audzēja audos, taču arī veselos audos, lai gan parasti mazākā koncentrācijā. Cilvēka vēža ksenotransplantāta modeļos kapecitabīnam ir sinerģiska darbība kombinācijā ar docetakselu, kas var būt saistīta ar docetaksela izraisītiem *ThyPase* regulācijas traucējumiem.

Pierādīts, ka 5-FU metabolizēšanās anaboliskā veidā bloķē dezoksiuridilskābes metilēšanos par timidilskābi, tādējādi traucējot dezoksiribonukleīnskābes (DNS) sintēzi. 5-FU iekļaušanās izraisa arī ribonukleīnskābes (RNS) un olbaltumu sintēzes kavēšanu. Tā kā DNS un RNS ir būtiski nepieciešamas šūnu dalīšanās un augšanas procesos, 5-FU ietekme var būt saistīta ar timidīna deficīta radīšanu, kas veicina šūnas augšanas traucējumus un nāvi. DNS un RNS trūkuma izpausme ir izteiktāka šūnās, kuras ātrāk proliferē un straujāk metabolizē 5-FU.

### Resnās zarnas un kolorektāls vēzis

#### Monoterapija ar kapecitabīnu resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

Viena daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati pacientiem ar III stadijas (C stadija pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi apstiprina kapecitabīna lietošanu adjuvantai resnās zarnas vēža slimnieku ārstēšanai (XACT pētījums, M66001). Šajā pētījumā 1 987 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1 250 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs pārtraukums, nozīmējot šādus 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leikovorīnu (Meijo klīniskā shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna intravenozi, pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenozi *bolus* veidā 1. - 5. dienā ik pēc 28 dienām 24 nedēļas). Kapecitabīns bija vismaz līdzvērtīgs intravenozi ievadītam 5-FU/LV attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm protokola populācijā (risks attiecībā 0,92; 95 % TI 0,80 - 1,06). Visā randomizētajā populācijā kapecitabīna un 5-FU/LV dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējās dzīvildzes atšķirības testā konstatēja risks attiecību attiecīgi 0,88 (95 % TI 0,77 - 1,01; p = 0,068) un 0,86 (95 % TI 0,74 - 1,01; p = 0,060). Vidējais novērošanas ilgums analīzes veikšanas brīdī bija 6,9 gadi. Iepriekš plānotā daudzfaktoru *Cox* analīzē tika pierādīts kapecitabīna pārkums, salīdzinot ar 5-FU/LV *bolus* injekciju. Iekļaušanai modelī statistiskās analīzes plānā sākotnēji tika izraudzīti šādi faktori: vecums, laiks no operācijas līdz randomizācijai, dzimums, karcinoembriotiskā antigēna (CEA) līmenis pētījuma sākumā, limfmezglu stāvoklis pētījuma sākumā un valsts. Visā randomizētajā populācijā kapecitabīnam tika pierādīts pārkums salīdzinot ar 5FU/LV attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (risks attiecība 0,849; 95 % TI 0,739 - 0,976; p = 0,0212), kā arī attiecībā uz kopējo dzīvildzi (risks attiecība 0,828; 95 % TI 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

### Kombinēta terapija resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

Dati, kas iegūti vienā daudzcentru, randomizētā, kontrolētā 3. fāzes klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar III stadijas (C stadijas pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi, atbalsta kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu (XELOX) pacientu ar resnās zarnas vēzi adjuvantai ārstēšanai (NO16968 pētījums). Šajā pētījumā 944 pacienti tika randomizēti 3 nedēļu cikliem pa 24 nedēļām kapecitabīna (1 000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods) terapijai kombinācijā ar oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katrā 3 nedēļu perioda 1. dienā); 942 pacienti tika randomizēti *bolus* 5-FU un leikovorīna lietošanai. Dzīvildzes bez slimības (*disease-free survival – DFS*) primārā analizē ITT populācijā XELOX bija nozīmīgi pārska par 5-FU/LV (RA = 0,80, 95 % TI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). 3 gadu *DFS* rādītājs XELOX grupā bija 71 %, salīdzinot ar 67 % 5-FU/LV grupā. Sekundārā vērtētā rādītāja – dzīvildzes bez recidīva (*relapse-free survival – RFS*) – analīze apstiprina šos rezultātus ar RA 0,78 (95 % TI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024) XELOX, salīdzinot ar 5-FU/LV. XELOX konstatēta tendence nodrošināt ilgāku kopējo dzīvildzi ar RA 0,87 (95 % TI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), kas rada nāves riska samazināšanos par 13 %. 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs, lietojot XELOX, bija 78 %, salīdzinot ar 74 % 5-FU/LV grupā. Dati par efektivitāti pamatojas uz 59 mēnešus ilgu kopējās dzīvildzes vidējo novērošanas laiku un 57 mēnešus ilgu *DFS* vidējo novērošanas laiku. ITT populācijas XELOX kombinētās terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta biežāk (21 % gadījumu) nekā 5-FU/LV monoterapijas grupā (9 % gadījumu).

### Kapecitabīna monoterapija metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Divu vienāda plānojuma, daudzcentru, randomizētu, kontrolētu III fāzes pētījumu (SO14695, SO14796) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā. Šajos pētījumos 603 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, lietojot 3 nedēļu cikla veidā). 604 pacienti tika randomizēti 5-FU un leikovorīna terapijai (Meijo klīnikas shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna intravenozi, pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenozi *bolus* veidā, ko ievadīja 1. - 5. dienā, ik pēc 28 dienām). Kopējie objektīvās atbildes reakcijas rādītāji visiem randomizētiem pacientiem (pēc pētnieka vērtējuma) bija 25,7 % (kapecitabīns), salīdzinot ar 16,7 % (Meijo klīnikas shēma); p < 0,0002. Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 140 dienas (kapecitabīns), salīdzinot ar 144 dienām (Meijo klīnikas shēma). Vidējā dzīvildze bija 392 dienas (kapecitabīns), salīdzinot ar 391 dienām (Meijo klīnikas shēma). Pašreiz nav pieejami salīdzinoši dati par kapecitabīna monoterapiju un pirmās izvēles preparātu kombinētu terapiju.

### Kombinēta terapija metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta, III fāzes klīniskā pētījuma (NO16966) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu vai kombinācijā ar oksaliplatīnu un bevacizumabu metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā. Pētījumam bija divas daļas – sākotnējā 2 grupu daļa, kurā 634 pacienti tika randomizēti divās atšķirīgās ārstēšanas grupās, to vidū XELOX vai FOLFOX-4, un turpmākā 2 x 2 faktoriālā daļa, kurā 1 401 pacients tika randomizēts četrās atšķirīgās ārstēšanas grupās, to vidū XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumabs un FOLFOX-4 plus bevacizumabs. Informāciju par ārstēšanas shēmām skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

	Terapija	Sākuma deva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumab s	Oksaliplatīns	85 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 2 nedēļām Leikovorīns 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām 5-fluoruracils intravenozi <i>bolus</i> /infūzijā, katru 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Leikovorīns	200 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	
	5-fluoruracils	400 mg/m <sup>2</sup> intravenozi <i>bolus</i> , pēc tam 600 mg/ m <sup>2</sup> intravenozi 22 h	
	Placebo vai bevacizumab s	5 mg/kg intravenozi 30 - 90 min	1. dienā pirms FOLFOX-4, ik pēc 2 nedēļām
XELOX vai XELOX+ bevacizumab s	Oksaliplatīns	130 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 3 nedēļām Kapecitabīns perorāli divreiz dienā 2 nedēļas (pēc tam 1 nedēļa bez ārstēšanas)
	Kapecitabīns	1 000 mg/m <sup>2</sup> perorāli divreiz dienā	
	Placebo vai bevacizumab s	7,5 mg/kg intravenozi 30 - 90 min	1. dienā pirms XELOX, ik pēc 3 nedēļām
5-fluoruracils: intravenoza <i>bolus</i> injekcija uzreiz pēc leikovorīna			

Līdzvērtīga iedarbība XELOX grupas pacientiem, salīdzinot ar FOLFOX-4 grupu pacientiem, tika pierādīta piemēroto pacientu populācijas un terapiju saņēmušo pacientu populācijas kopējā salīdzinājumā attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) (skatīt 7. tabulu). Rezultāti liecina, ka attiecībā uz kopējo dzīvildzi XELOX ir pielīdzināms FOLFOX-4 (skatīt 7. tabulu). XELOX plus bevacizumaba salīdzināšana ar FOLFOX-4 plus bevacizumabu bija iepriekš noteikta izpētes analīze. Šajā ārstēšanas apakšgrupu salīdzinājumā XELOX plus bevacizumabs izrādījās līdzvērtīgs kombinācijai FOLFOX-4 plus bevacizumabs (risks attiecība 1,01; 97,5 % TI 0,84 - 1,22) attiecībā uz PFS. Vidējais novērošanas ilgums līdz primārai analīzei terapijai paredzētajā (*intention to treat*) populācijā bija 1,5 gadi; 7. tabulā iekļauti arī analīzes dati pēc papildu 1 gada novērošanas. Taču, veicot PFS analīzi ārstēšanas laikā, netika apstiprināti vispārējās dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti: XELOX risks attiecība, salīdzinot ar FOLFOX-4 bija 1,24 ar 97,5 % TI 1,07 - 1,44. Lai gan jutības analīzes liecina, ka shēmu un audzēja novērtēšanas atšķirības ietekmē dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi ārstēšanas laikā, pilnīgs šā rezultāta skaidrojums nav zināms.

7. tabula. Pētījuma NO 16966 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

<b>PRIMĀRĀ ANALĪZE</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPP*: N= 967; ITT**: N= 1 017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPP*: N = 937; ITT**: N= 1 017)</b>	
<b>Populācija</b>	<b>Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)</b>		<b>RA (97,5 % TI)</b>
<b>Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>			
PPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>PAPILDU 1 GADA NOVĒROŠANA</b>			
<b>Populācija</b>	<b>Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)</b>		<b>RA (97,5 % TI)</b>
<b>Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>			
PPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*PPP = piemēroto pacientu populācija; \*\*ITT = terapijai paredzēto pacientu populācija.

Randomizēta, kontrolēta III fāzes pētījumā (CAIRO) pētīja kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā 1 000 mg/m<sup>2</sup> lielā sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 820 pacientus nejaušīgi iedalīja, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n = 410), vai kombinētu ārstēšanu (n = 410). Secīgu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas), otrās izvēles terapija ar irinotekānu (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un trešās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1 000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Kombinētu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1 000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) (XELIRI) un otrās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1 000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās izvēles terapijā vidējā PFS terapiju saņēmušo pacientu populācijā bija 5,8 mēneši (95 % TI 5,1 - 6,2 mēneši) kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 7,8 mēneši (95 % TI 7,0 - 8,3 mēneši; p=0,0002) XELIRI gadījumā. Taču tas bija saistīts ar palielinātu kuņģa-zarnu trakta toksicitātes un neitropēnijas risku pirmās izvēles terapijas laikā ar XELIRI (26 % un 11 % attiecīgi XELIRI un pirmās izvēles kapecitabīna terapijas gadījumā).

XELIRI ar 5-FU un irinotekāna kombināciju (FOLFIRI) salīdzināja trijos randomizētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi. XELIRI terapijas shēmas ietvēra kapecitabīnu pa 1 000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā no 1. līdz 14. dienai 3 nedēļu kursā apvienojumā ar irinotekānu 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā. Lielākajā pētījumā (BICC-C) pacienti bija randomizēti, lai saņemtu vai nu atklāti FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145), vai XELIRI (n = 141), un papildus randomizēti, lai saņemtu dubultmaskētu ārstēšanu ar celekoksibu vai placebo. Mediānā PFS bija 7,6 mēneši FOLFIRI lietotājiem, 5,9 mēneši mIFL lietotājiem (p = 0,004), salīdzinot ar FOLFIRI un 5,8 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,015). Mediānā OS bija 23,1 mēnesis FOLFIRI, 17,6 mēneši mIFL (p = 0,09) un 18,9 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,27). Ar XELIRI ārstētajiem pacientiem konstatēja stipru kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, salīdzinot ar FOLFIRI lietotājiem (caureja 48 % un 14 % attiecīgi XELIRI un FOLFIRI lietotāju).

EORTC pētījumā pacienti bija randomizēti, lai saņemtu vai nu atklāti FOLFIRI (n = 41), vai XELIRI (n = 44), un papildus randomizēti saņemt vai nu dubultmaskētu ārstēšanu ar celekoksibu, vai placebo. XELIRI lietotājiem mediānā PFS un kopējā dzīvildze (OS) bija mazāka nekā FOLFIRI lietotājiem

(PFS 5,9, salīdzinot ar 9,6 mēnešiem un OS 14,8, salīdzinot ar 19,9 mēnešiem), turklāt pacientiem, kuri saņēma XELIRI shēmu, biežāk tika ziņots par caureju (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI lietotāju).

Skof et al publicētajā pētījumā pacienti tika randomizēti FOLFIRI vai XELIRI saņemšanai. Kopējā atbildreakcijas sastopamība XELIRI un FOLFIRI grupā bija attiecīgi 49 % un 48 % (p = 0,76). Ārstēšanas beigās slimības simptomu nebija attiecīgi 37 % un 26 % XELIRI un FOLFIRI grupas pacientu (p = 0,56). Abu ārstēšanas veidu gadījumā toksicitāte bija līdzīga, izņemot neitropēniju, par ko ar FOLFIRI ārstētajiem pacientiem ziņoja biežāk.

Monatgnani et al triju iepriekš aprakstīto pētījumu rezultātus izmantoja, lai kopīgi analizētu randomizētos pētījumus, kuru laikā tika salīdzinātas FOLFIRI un XELIRI shēmas, ārstējot metastātisku kolorektālu vēzi (mCRC).

Ar FOLFIRI izmantošanu bija saistīts nozīmīgs slimības progresēšanas riska samazinājums (RA = 0,76, 95 % TI 0,62 - 0,95, p < 0,01), ko daļēji noteica sliktā XELIRI izmantoto shēmu panesamība.

Randomizētā klīniskā pētījumā (*Souglakos et al, 2012*), kurā salīdzināja FOLFIRI + bevacizumaba un XELIRI + bevacizumaba lietošanu, iegūtie dati neliecināja par ievērojamu PFS vai OS atšķirību starp dažādām grupām. Pacientiem randomizēti tika nozīmēti FOLFIRI + bevacizumabs (A grupa, n = 167) vai XELIRI + bevacizumabs (B grupa, n = 166). B grupā XELIRI shēmā izmantoja kapecitabīnu pa 1 000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 14 dienas + irinotekānu 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā. FOLFIRI-Bev un XELIRI-Bev grupā mediānā PFS bija attiecīgi 10,0 un 8,9 mēneši (p = 0,64), kopējā dzīvildze 25,7 un 27,5 mēneši (p = 0,55), un atbildreakcijas sastopamība 45,5 % un 39,8 % (p = 0,32). Ar XELIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem ziņots par nozīmīgi biežāku caureju, febrīlu neitropēniju un plauktu-pēdu ādas reakcijām nekā ar FOLFIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem, nozīmīgi palielinoties terapijas aizkavēšanās, devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaitam.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā, 800 mg/m<sup>2</sup> sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 120 pacientu tika randomizēti modificētas XELIRI shēmas un kapecitabīna (800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), irinotekāna (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minūtes ilgās infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumaba (7,5 mg/kg 30 - 90 minūtes ilgās infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) saņemšanai; 127 pacientiem randomizēti tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnu (1 000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgās infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumabu (7,5 mg/kg 30 - 90 minūtes ilgās infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām). Pēc 26,2 mēnešu pētījuma populācijas vidējās novērošanas atbildes reakcija pret ārstēšanas parādīts zemāk.

8. tabula. AIO KRK pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti

	<b><i>XELOX + bevacizumabs</i></b> <b><i>(ITT: N = 127)</i></b>	<b><i>Modificēta XELIRI</i></b> <b><i>shēma + bevacizumabs</i></b> <b><i>(ITT: N = 120)</i></b>	<b><i>Riska attiecības</i></b> <b><i>95 % TI</i></b> <b><i>P vērtība</i></b>
<b><i>Dzīvildze bez progresēšanas pēc 6 mēnešiem</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>76 %</i></b>	<b><i>84 %</i></b>	-
<b><i>95 % TI</i></b>	<b><i>69 - 84 %</i></b>	<b><i>77 - 90 %</i></b>	
<b><i>Mediānā dzīvildze bez progresēšanas</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>10,4 mēneši</i></b>	<b><i>12,1 mēneši</i></b>	<b><i>0,93</i></b>
<b><i>95 % TI</i></b>	<b><i>9,0 - 12,0</i></b>	<b><i>10,8 - 13,2</i></b>	<b><i>0,82 - 1,07</i></b> <b><i>P = 0,30</i></b>
<b><i>Mediānā kopējā dzīvildze</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>24,4 mēneši</i></b>	<b><i>25,5 mēneši</i></b>	<b><i>0,90</i></b>
<b><i>95 % TI</i></b>	<b><i>19,3 - 30,7</i></b>	<b><i>21,0 - 31,0</i></b>	<b><i>0,68 - 1,19</i></b> <b><i>P = 0,45</i></b>



### Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma (NO16967) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplātīnu metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 627 pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš bija ārstēti ar irinotekānu kombinācijā ar fluorpirimidīna shēmu kā pirmās izvēles terapiju, tika randomizēti ārstēšanai ar XELOX vai FOLFOX-4. XELOX un FOLFOX-4 lietošanas shēmu (bez placebo vai bevacizumaba pievienošanas) skatīt 6. tabulā. Protokolam atbilstošajā un terapijai paredzēto pacientu populācijā PFS apliecināja XELOX un FOLFOX-4 līdzvērtību (skatīt 9. tabulu). Rezultāti liecina, ka XELOX attiecībā uz kopējo dzīvildzi ir līdzvērtīgs FOLFOX-4 (skatīt 9. tabulu). Vidējais novērošanas laiks līdz primārai analīzei terapijai paredzēto pacientu populācijā bija 2,1 gads. 9. tabulā ir iekļauta arī analīzes, kas veikta pēc papildus 6 mēnešu novērošanas, dati.

9. tabula. Pētījuma NO16967 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

<b>PRIMĀRĀ ANALĪZE</b>			
	<b>XELOX (PAP*: N = 251; ITT**: N = 313)</b>	<b>FOLFOX-4 (PAP*: N = 252; ITT**: N = 314)</b>	
<b>Populācija</b>	<b>Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)</b>		<b>RA (95 % TI)</b>
<b>Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>			
PAP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PAP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>PAPILDU 6 MĒNEŠU NOVĒROŠANA</b>			
<b>Populācija</b>	<b>Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)</b>		<b>RA (95 % TI)</b>
<b>Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>			
PAP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PAP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PAP = protokolam atbilstošā populācija; \*\*ITT = terapijai paredzēto pacientu populācija

### Progresējošs kuņģa vēzis

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi apliecināja kapecitabīna lietošanu progresējoša kuņģa vēža (ML17032) pirmās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 160 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1 000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu periods bez šo zāļu lietošanas) un cisplātīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dienā, veicot infūziju 1. - 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplātīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā, ik pēc 3 nedēļām). Kapecitabīns kombinācijā ar cisplātīnu attiecībā uz PFS bija līdzvērtīgs 5-FU kombinācijā ar cisplātīnu protokola analīzē (risks attiecība 0,81; 95 % TI 0,63 - 1,04). Vidējā PFS bija 5,6 mēneši (kapecitabīns + cisplātīns), salīdzinot ar 5,0 mēnešiem (5-FU + cisplātīns). Dzīvildzes (kopējās dzīvildzes) risks attiecība bija līdzīga PFS risks attiecībai (risks attiecība 0,85; 95 % TI 0,64 - 1,13). Vidējā dzīvildze bija 10,5 mēneši (kapecitabīns + cisplātīns), salīdzinot ar 9,3 mēnešiem (5-FU + cisplātīns).

Dati no randomizēta daudzcentru, III fāzes pētījuma, kas salīdzināja kapecitabīnu ar 5-FU un oksaliplātīnu ar cisplātīnu pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, apstiprina kapecitabīna lietošanu progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijā (REAL-2). Šajā pētījumā 1 002 pacienti tika randomizēti 2 x 2 faktoru plānojumā vienā no šādām 4 grupām:

- ECF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);
- ECX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti);
- EOF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);
- EOX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti).

Primārās efektivitātes analīze protokola populācijā pierādīja, ka attiecībā uz kopējo dzīvildzi kapecitabīns bija līdzvērtīgs shēmām, kuru pamatā ir 5-FU (risks attiecība 0,86; 95 % TI 0,8 - 0,99) un oksaliplatīns bija līdzvērtīgs shēmām, kuru pamatā bija cisplatīns (risks attiecība 0,92; 95 % TI 0,80 - 1,05). Vidējā kopējā dzīvildze kapecitabīnu saturošu shēmu lietošanas gadījumā bija 10,9 mēneši un 5-FU saturošu shēmu lietošanas gadījumā – 9,6 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze cisplatīnu saturošu shēmu lietošanas gadījumā bija 10,0 mēneši un oksaliplatīnu saturošu shēmu lietošanas gadījumā – 10,4 mēneši.

Kapecitabīns ir lietots arī kombinācijā ar oksaliplatīnu progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai. Pētījumi par kapecitabīna monoterapiju liecina, ka kapecitabīns ir aktīvs progresējoša kuņģa vēža gadījumā.

#### Resnās zarnas, kolorektāls un progresējošs kuņģa vēzis: metaanalīze

Sešu klīnisko pētījumu (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalīze apstiprina 5-FU aizvietošanu ar kapecitabīnu gremošanas trakta vēža monoterapijā un kombinētajā terapijā. Apvienotā analīzē tika iekļauti 3 097 pacienti, kuri ārstēti ar kapecitabīnu saturošām shēmām, un 3 074 pacienti, kuri ārstēti ar 5-FU saturošām shēmām. Vidējā kopējā dzīvildze pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu saturošām shēmām bija 703 dienas (95 % TI: 671; 745), bet pacientiem, kuri tika ārstēti ar 5-FU saturošām shēmām bija 683 dienas (95 % TI: 646; 715). Kopējās dzīvildzes risks attiecība bija 0,94 (95 % TI: 0,89; 1,00, p = 0,0489), apstiprinot, ka kapecitabīnu ietverošas shēmas ir līdzvērtīgas 5-FU saturošām shēmām.

#### Krūts vēzis

##### *Kapecitabīna un docetaksela kombinēta terapija lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā*

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati apstiprina kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kas ietver antraciklīnu. Šajā pētījumā 255 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, un docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). 256 pacienti tika randomizēti docetaksela monoterapijai (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Dzīvildze bija augstāka kapecitabīna + docetaksela kombinētās terapijas grupā (p = 0,0126). Vidējā dzīvildze bija 442 dienas (kapecitabīns + docetaksels) salīdzinot ar 352 dienām (docetaksela monoterapija). Kopējais objektīvas atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā populācijā (pētnieku vērtējums) bija 41,6 % (kapecitabīns + docetaksels), salīdzinot ar 29,7 % (docetaksela monoterapija); p = 0,0058. Laiks līdz slimības progresēšanai bija lielāks kapecitabīna + docetaksela kombinācijas gadījumā (p < 0,0001). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas (kapecitabīns + docetaksels), salīdzinot ar 128 dienām (docetaksela monoterapija).

### Kapecitabīna monoterapija pacientiem pēc neveiksmīgas taksānus, antraciklīnu saturošas ķīmijterapijas un pacientiem, kuriem ārstēšana ar antraciklīnu nav indicēta

Divi daudzcentru II fāzes klīnisku pētījumu dati pamato kapecitabīna lietošanu monoterapijā to pacientu ārstēšanai, kuriem bija neveiksmīga taksānu terapija un antraciklīnu saturoša ķīmijterapija vai kuriem nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija. Šajos pētījumos kopumā 236 pacienti saņēma kapecitabīnu (1 250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums). Kopējais objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (pētnieku vērtējums) bija 20 % (pirmais pētījums) un 25 % (otrais pētījums). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 93 un 98 dienas. Vidējā dzīvildze bija 384 un 373 dienas.

### Visas indikācijas

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot vairāk nekā 4 700 pacientu datus, kuri tika ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju dēļ (resnās zarnas, kolorektāls, kuņģa un krūts vēzis), konstatēja, ka kapecitabīnu lietojošiem pacientiem, kuriem radās PPS, bija ilgāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuriem neradās PPS: vidējā kopējā dzīvildze 1 100 dienas (95 % TI 1 007; 1 200) salīdzinājumā ar 691 dienu (95 % TI 638; 754) ar riska attiecību 0,61 (95 % TI 0,56; 0,66).

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma veikt kapecitabīnu pētījumus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās resnās un taisnās zarnas adenokarcinomas, kuņģa adenokarcinomas un krūts karcinomas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Kapecitabīna farmakokinētika vērtēta devas robežās no 502 līdz 3 514 mg/m<sup>2</sup> dienā. 1. un 14. dienā noteiktie kapecitabīna, 5'-DFCR un 5'-DFUR farmakokinētiskie raksturlielumi bija līdzīgi. 14. dienā 5-FU AUC bija par 30 - 35 % lielāks. Kapecitabīna devas samazināšana vairāk nekā proporcionāli devai samazina 5-FU sistēmisku iedarbību aktīvā metabolīta nelineārās farmakokinētikas dēļ.

### Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kapecitabīns ātri un plaši uzsūcas, kam sekoja ekstensīva pārveidošanās par metabolītiem 5'-DFCR un 5'-DFUR. Lietošana kopā ar uzturu samazina kapecitabīna uzsūkšanās ātrumu, bet tas tikai nedaudz ietekmē 5'-DFUR AUC un nākamā metabolīta 5-FU AUC. Lietojot 1 250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu pēc ēdienreizes 14. dienā, kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ , µg/ml) bija attiecīgi 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 un 5,46. Laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā ( $T_{max}$ , stundas) bija 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 un 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> līmenis bija 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 un 36,3 µg•h/ml.

### Izklīde

Cilvēka plazmas pētījumos *in vitro* noteikts, ka ar olbaltumiem (galvenokārt albumīniem) saistās 54 % kapecitabīna, 10 % 5'-DFCR, 62 % 5'-DFUR un 10 % 5-FU.

### Biotransformācija

Vispirms aknās karboksilesterāze metabolizē kapecitabīnu par 5'-DFCR, kuru pēc tam citidīndeamināze, kas galvenokārt atrodas aknās un audzēja audos, pārveido par 5'-DFUR. Turpmākā 5'-DFUR katalītiskā aktivācija notiek *ThyPase* ietekmē. Enzīmi, kas piedalās katalītiskā aktivācijā, atrasti audzēja audos un arī veselos audos, lai gan parasti mazākā koncentrācijā. Kapecitabīna pakāpeniskā enzimatiskā biotransformācija par 5-FU rada lielāku koncentrāciju audzēja audos. Kolorektāla vēža gadījumā 5-FU veidošanās lielākoties notiek audzēja stromas šūnās. Pēc perorālas kapecitabīna lietošanas pacientiem ar kolorektālu vēzi 5-FU koncentrācijas attiecība vēža audos un apkārtējos audos bija 3,2 (0,9 - 8,0 robežās). 5-FU koncentrācijas attiecība vēža audos un plazmā bija 21,4 (3,9 - 59,9 robežās, n = 8), bet koncentrācijas attiecība veselos audos un plazmā bija 8,9 (3,0 - 25,8 robežās, n = 8). Tika noteikta *ThyPase* aktivitāte, kas bija četras reizes lielāka

kolorektāla vēža audos, salīdzinot ar apkārtējiem veseliem audiem. Atbilstoši imūnhistoķīmiskiem pētījumiem, *ThyPase* lielākoties lokalizēta audzēja stromas šūnās.

5-fluoruracils (FU) enzīma DPD ietekmē tālāk katabolizējas par ievērojami mazāk toksisko dihidro-5-fluoruracilu (FUH<sub>2</sub>). Dihidopirimidināze sašķeļ pirimidīna gredzenu, iegūstot 5-fluor-ureidopropionskābi (FUPA). Rezultātā β-ureido-propionāze sašķeļ FUPA par FBAL, kas izdalās ar urīnu. DPD aktivitāte ir ātrumu ierobežojošs solis. DPD deficīts var palielināt kapecitabīna toksicitāti (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### Eliminācija

Kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ , stundas) bija attiecīgi 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 un 3,23. Kapecitabīns un tā metabolīti galvenokārt izdalās ar urīnu; urīnā noteikti 95,5 % lietotās kapecitabīna devas. Ar izkarnījumiem izdalās neliela zāļu daļa (2,6 %). No metabolītiem visvairāk ar urīnu izdalās FBAL (57 % lietotās devas). Aptuveni 3 % lietotās devas izdalās ar urīnu nemainītā veidā.

#### Kombinēta terapija

1. fāzes pētījumos, novērtējot kapecitabīna efektu uz docetaksela vai paklitaksela farmakokinētiku un otrādi, konstatēts, ka kapecitabīns neietekmē docetaksela vai paklitaksela farmakokinētiku ( $C_{max}$  un AUC) un docetaksels vai paklitaksels neietekmē 5'-DFUR farmakokinētiku.

#### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Pēc 505 pacientu ar kolorektālu vēzi ārstēšanas, lietojot 1 250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna divas reizes dienā, tika analizēta populācijas farmakokinētika. Dzimumam, sākotnēji esošām vai neesošām aknu metastāzēm, funkcionālam stāvoklim pēc Karnovska, kopējā bilirubīna, seruma albumīna, alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) koncentrācijai nebija statistiski nozīmīga ietekme uz 5'-DFUR, 5-FU un FBAL farmakokinētiku.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem metastāžu dēļ

Atbilstoši farmakokinētiskās pētījumam par vēža slimniekiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies metastāžu dēļ, šiem pacientiem var palielināties kapecitabīna bioloģiskā pieejamība un 5-FU ietekme, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav aknu darbības traucējumu. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pamatojoties uz farmakokinētiskās pētījumu vēža slimniekiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta kreatinīna klīrensa ietekme uz nepārveidotu zāļu un 5-FU farmakokinētiku. Tika noteikts, ka kreatinīna klīrenss ietekmē 5'-DFUR sistēmisku iedarbību (kreatinīna klīrensam samazinoties par 50 %, AUC palielinās par 35 %) un FBAL sistēmisku ietekmi (kreatinīna klīrensam samazinoties par 50 %, AUC palielinās par 114 %). FBAL ir metabolīts, kam nepiemīt antiproliferatīva iedarbība.

#### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzi, kurā tika iekļauti pacienti plašā vecuma diapazonā (27 - 86 gadi), kuru vidū bija 234 pacienti (46 %) 65 gadu vecumā vai vecāki, netika noteikta vecuma ietekme uz 5'-DFUR un 5-FU. FBAL AUC palielinājās līdz ar gadiem (vecuma palielināšanās par 20 % rada FBAL AUC palielināšanos par 15 %). Iespējams, ka šo palielināšanos izraisa nieru darbības pārmaiņas.

#### Etniskie faktori

Pēc kapecitabīna iekšķīgas nozīmēšanas devā 825 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas japāņu pacientiem (n = 18) kapecitabīna  $C_{max}$  bija par 36 % zemāks un AUC bija par 24 % zemāks nekā baltās rases pacientiem (n = 22). Japāņu pacientiem bija par 25 % zemāks FBAL  $C_{max}$  un par 34 % zemāks FBAL AUC nekā baltās rases pacientiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma. Citu metabolītu gadījumā (5'-DFCR, 5'-DFUR un 5-FU) būtiskas atšķirības neparādījās.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem un pelēm kapecitabīna perorāla lietošana katru dienu izraisīja fluorpirimidīniem raksturīgu toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu, limfātisko un asinsrades sistēmu. Šīs toksiskās ietekmes bija pārejošas. Lietojot kapecitabīnu, tika novērota toksiska ietekme uz ādu, kam bija raksturīgas deģeneratīvas/regresīvas pārmaiņas. Kapecitabīns neizraisīja toksisku ietekmi uz aknām un CNS. *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem pēc intravenozas lietošanas (100 mg/kg) tika konstatēta kardiovaskulāra toksicitāte (piemēram, PR un QT intervālu pagarināšanās), taču to neizraisīja atkārtota perorālu devu lietošana (1 379 mg/m<sup>2</sup> dienā).

Divu gadu ilgā kancerogenitātes pētījumā pelēm netika pierādīta kapecitabīna kancerogēna ietekme.

Fertilitātes standartpētījumos peļu mātītēm, kam tika lietots kapecitabīns, novēroja auglības traucējumus; šī ietekme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Papildus 13 nedēļu ilgā pētījumā novēroja atrofisku un deģeneratīvu pārmaiņu rašanos peļu tēviņu dzimumorgānos; šī izpausme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Embriotoksicitātes un teratogenitātes pētījumos pelēm tika novērota ar devas lielumu saistīta augļa rezorbcija un teratogēna ietekme. Pērtiķiem, lietojot lielas devas, novēroja abortu un embrija bojāeju, taču teratogēna ietekme netika pierādīta.

*In vitro* kapecitabīnam netika noteikta mutagēna ietekme uz baktērijām (Eimsa tests) vai zīdītāju šūnām (Ķīnas kāmjā V79/HPRT gēna mutācijas tests). Tomēr, līdzīgi citiem nukleozīdu analogiem (t.i., 5-FU), kapecitabīnam noteikta klastogēna ietekme uz cilvēka limfocītiem (*in vitro*), un peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testos (*in vivo*) radās reakcija ar pozitīvu noslieci.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Tabletes kodols

Bezūdens laktoze

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Hipromeloze (E464)

Magnija stearāts (E572)

#### Tabletes apvalks

##### *Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (E464)

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

##### *Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (E464)

Talks

Titāna dioksīds (E171)

##### *Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (E464)

Talks

Titāna dioksīds (E171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Alumīnija/alumīnija blisteri  
3 gadi.

PVH/PVdH/alumīnija blisteri  
3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Alumīnija/alumīnija blisteri  
Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

PVH/PVdH/alumīnija blisteri  
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija vai PVH/PVDH/alumīnija blisteri.

Iepakojuma lielumi: 28, 30, 56, 60, 84, 112 vai 120 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Jāievēro atbilstošas procedūras par drošu rīkošanos ar citotoksiskām zālēm.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/802/001-014  
EU/1/12/802/015-028  
EU/1/12/802/029-042

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 16. jūnijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia,  
BBG 3000  
Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona  
08040 Barcelona  
Spānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kurš atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojami.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes  
capecitabine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī bezūdens laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem:  
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Capecitabine medac 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 150 mg tabletes  
capecitabine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

medac GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes  
capecitabine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg kapecitabīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī bezūdens laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem:  
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Capecitabine medac 300 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 300 mg tabletes  
capecitabine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

medac GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes  
capecitabine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī bezūdens laktozi, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
112 apvalkotās tabletes  
120 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem:  
Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Capecitabine medac 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**Blisters**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine medac 500 mg tabletes  
capecitabine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

medac GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes  
capecitabine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Capecitabine medac un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Capecitabine medac lietošanas
3. Kā lietot Capecitabine medac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Capecitabine medac
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Capecitabine medac un kādam nolūkam tās lieto**

Capecitabine medac pieder zāļu grupai, ko sauc par „citostatiskām zālēm”, kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Capecitabine medac satur 150 mg kapecitabīna, kas pats par sevi nav citostatiskas zāles. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tās pārveidojas par aktīvām pretvēža zālēm (vairāk audzēja audos nekā veselos audos).

Ārsts ordinē Capecitabine medac resnās zarnas, taisnās zarnas, kuņģa vai krūts vēža ārstēšanai. Turklāt ārsts Capecitabine medac lieto, lai novērstu jauna resnās zarnas vēža rašanos pēc pilnīgas audzēja izoperēšanas.

Capecitabine medac var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Capecitabine medac lietošanas**

**Nelietojiet Capecitabine medac šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kapecitabīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Jums jāziņo ārstam, ja zināt, ka Jums jāziņo ārstam, ja zināt, ka Jums ir alerģija vai paaugstinātas jutības reakcija pret šīm zālēm;
- ja Jums iepriekš bijušas smagas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju (pretvēža zāļu grupa, piemēram, fluoruracilu);
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir izteikti pazemināts balto asins šūnu vai trombocītu skaits (leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brivudīnu *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Capecitabine medac lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jums ir ģimenes loceklis, kuram ir enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) daļējs vai pilnīgs deficīts;
- ja Jums ir aknu vai nieru slimības;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi (piemēram, neregulāra sirdsdarbība vai sāpes krūtīs, žoklī un mugurā, ko izraisījusi fiziska piepūle un traucēta asins pievade sirdij);
- ja Jums ir smadzeņu slimības (piemēram, audzējs, kas izplatījies smadzenēs) vai nerva bojājums (neiropātija);
- ja Jums ir kalcija līdzsvara traucējumi (uzrādās asins analīzēs);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja izteikta slikta dūša un vemšana traucē Jums uzņemt ūdeni un uzturu;
- ja Jums ir caureja;
- ja Jums ir dehidratācija;
- ja Jums ir elektrolītu līdzsvara traucējumi asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi, kas uzrādās asins analīzēs);
- ja Jums ir bijuši acu bojājumi, jo var būt nepieciešama Jūsu acu papildus novērošana;
- ja Jums ir smaga ādas reakcija.

### **DPD deficīts**

DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības problēmām, ja vien Jūs nelietojat noteiktas zāles. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat Capecitabine medac, Jums ir paaugstināts smagu blakusparādību attīstības risks (uzskaitītas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”). Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ieteicama DPD deficīta testēšana. Ja Jums nav enzīma aktivitātes, Jūs nedrīkstat lietot Capecitabine medac. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējs deficīts), ārsts var izrakstīt samazinātu devu. Ja Jums ir negatīvi DPD deficīta testa rezultāti, joprojām var rasties smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības.

### **Bērni un pusaudži**

Capecitabine medac lietošana bērniem un pusaudžiem nav indicēta. Nedodiet Capecitabine medac bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Capecitabine medac**

Pirms ārstēšanas sākšanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir ļoti būtiski, jo, vienlaikus lietojot vairākas zāles, to darbība var pastiprināties vai pavājināties.

**Jūs nedrīkstat lietot brivudīnu (pretvīrusu līdzeklis vējbaku vai jostas rozes ārstēšanai) vienlaicīgi kamēr tiek ārstēts ar kapecitabīnu (ieskaitot pārtraukuma periodus, kad Jūs nelietojat kapecitabīna tabletes).**

**Ja Jūs esat lietojis brivudīnu, Jums jāgaida vismaz 4 nedēļas pēc brivudīna lietošanas pārtraukšanas pirms ārstēšanas ar kapecitabīnu uzsākšanas. Skatīt arī sadaļu “Nelietojiet Capecitabine medac šādos gadījumos”.**

Jums arī jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

- zāles podagras ārstēšanai (allopurinolu);
- asinis šķidrinošas zāles (kumarīnu, varfarīnu);
- zāles krampju lēkmju vai trīces ārstēšanai (fenitoīnu);
- interferonu alfa;
- staru terapiju un noteiktas zāles, ko lieto vēža ārstēšanai (folīnskābi, oksaliplatinu, bevacizumabu, cisplatinu, irinotekānu);
- medikamentus folskābes deficīta ārstēšanai.

### **Capecitabine medac kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums jālieto Capecitabine medac ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēdienreizes.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Capecitabine medac, ja esat grūtniece vai Jums ir aizdomas par to.

Capecitabine medac lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Capecitabine medac un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

Ja esat pacients vīrietis un Jūsu partneri sievietei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Capecitabine medac un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Capecitabine medac var izraisīt reiboni, sliktu dūšu vai nogurumu. Tādēļ iespējams, ka Capecitabine medac var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **Capecitabine medac satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

### **Capecitabine medac satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Capecitabine medac**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Capecitabine medac drīkst izrakstīt tikai ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu izrakstīšanā.

Ārsts parakstīs tādu devu un lietošanas shēmu, kas ir piemērota *Jums*. Capecitabine medac devu nosaka atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam. To aprēķina, izmantojot Jūsu augumu un ķermeņa masu. Parastā deva pieaugušajiem ir 1 250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz dienā (no rīta un vakarā). Tālāk sniegti divi piemēri: cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 64 kg un augums 1,64 m, ķermeņa virsmas laukums ir 1,7 m<sup>2</sup> un viņam jālieto 4 tabletes pa 500 mg un 1 tablete pa 150 mg divas reizes dienā. Cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 80 kg un augums 1,80 m, ķermeņa virsmas laukums ir 2,00 m<sup>2</sup>, un viņam jālieto 5 tabletes pa 500 mg divas reizes dienā.

### **Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāda deva, kādā veidā un cik ilgi Jums jālieto.**

Ārsts var norādīt Jums katrai devai lietot 150 mg, 300 mg un 500 mg tablešu kombināciju.

- Lietojiet tabletes no **rīta un vakarā**, kā noteicis Jūsu ārsts.
- Lietojiet tabletes **30 minūšu laikā pēc ēdienreizes** (brokastīm un vakariņām) **un norijiet veselas kopā ar ūdeni. Nesaspiediet vai nesagrieziet tabletes. Ja Capecitabine medac tabletes nespējat norīt veselas, pastāstiet savam veselības aprūpes speciālistam.**
- Svarīgi, lai Jūs lietotu visas zāles pēc ārsta norādījumiem.

Capecitabine medac tabletes parasti lieto 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukuma periods (kad tabletes nelieto). Šis 21 dienu ilgais periods ir viens terapijas cikls.

Kombinācijā ar citām zālēm deva pieaugušiem parasti ir mazāka nekā 1 250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, un Jums var būt nepieciešams lietot tabletes citādākos laika periodos (piemēram, katru dienu, bez pārtraukuma perioda).

### **Ja esat lietojis Capecitabine medac vairāk nekā noteikts**



Ja esat lietojis daudz vairāk Capecitabine medac, nekā noteikts, pirms lietojat nākamo devu, cik drīz vien iespējams sazinieties ar savu ārstu.

Jums var rasties šādas blakusparādības, ja esat lietojis daudz vairāk kapecitabīna nekā noteikts: slikta dūša vai vemšana, caureja, iekaisums vai čūlu veidošanās zarnu traktā vai mutes dobumā, sāpes vai asiņošana kuņģī un zarnu traktā, kā arī kaulu smadzeņu nomākums (noteikta veida asins šūnu skaita samazināšanās). Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Capecitabine medac**

Nelietojiet šo devu vēlāk. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet regulāri lietot zāles atbilstoši terapijas shēmai un paziņojiet par notikušo ārstam.

#### **Ja pārtraucat lietot Capecitabine medac**

Kapecitabīna terapijas pārtraukšana nerada blakusparādības. Gadījumā, ja Jūs lietojat kumarīna grupas antikoagulantus (kas satur, piemēram, fenprokumonu), pārtraucot kapecitabīna terapiju, var būt nepieciešams, lai ārsts pielāgotu antikoagulantu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties **PĀRTRAUCIET** Capecitabine medac lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- **caureja:** ja, salīdzinot ar parasto vēdera izeju, tās biežums ir palielinājies par vismaz 4 reizēm dienā vai Jums rodas caureja naktī;
- **vemšana:** ja 24 stundu laikā posmā Jums vemšana rodas vairāk nekā vienu reizi;
- **slikta dūša:** ja Jums pazūd ēstgriba un ik dienas apēstais pārtikas daudzums ir daudz mazāks nekā parasti;
- **stomatīts:** ja mutes dobumā un/vai rīklē Jums rodas sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas;
- **plaukstu un pēdu ādas reakcija:** ja Jums rodas plaukstu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- **drudzis:** ja Jūsu ķermeņa temperatūra ir 38°C vai vairāk;
- **infekcija:** ja Jums rodas baktēriju, vīrusu vai citu organismu izraisītas infekcijas izpausmes;
- **sāpes krūtīs:** ja Jums rodas sāpes krūškurvja centrā, sevišķi tad, ja tās rodas fiziskas slodzes laikā;
- **Stīvensa-Džonsona sindroms:** ja Jums rodas sāpīgi sarkani vai purpurkrāsas izsitumi kas izplatās, un pūšļi un/vai cita veida bojājumi parādās uz gļotādām (piemēram, mutes dobumā un uz lūpām), it īpaši, ja Jums iepriekš ir bijis jutīgums pret gaismu, elpceļu infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis.

Ātri atklātas, šīs blakusparādības parasti mazinās 2 - 3 dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Ja tomēr tās neizzūd, nekavējoties paziņojiet ārstam. Ārsts var norādīt Jums atsākt terapiju ar mazāku devu.

Ja ārstēšanas pirmajā ciklā rodas smags stomatīts (čūlas mutē un/vai rīklē), gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija (paaugstināts infekciju risks) vai neirotoksicitāte, iespējama saistība ar DPD deficītu (skatīt 2. punktā: "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Plaukstu un pēdu ādas reakcija var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma, kas varētu traucēt Jūsu identificēšanu skanējot pirkstu nospiedumus.

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām, lietojot Capecitabine medac vienu pašu, ļoti bieži novērotas blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem, ir šādas:

- sāpes vēderā;
- izsitumi, sausa vai niezoša āda;
- nogurums;

- ēstgribas zudums (anoreksija).

Šīs blakusparādības var progresēt līdz smagai izpausmei, tādēļ svarīgi, lai Jūs **vienmēr nekavējoties paziņotu ārstam**, tiklīdz Jums rodas blakusparādības. Ārsts var norādīt Jums mazināt devu un/vai īslaicīgi pārtraukt Capecitabine medac terapiju. Tas palīdzēs mazināt iespējamu blakusparādības ilgstošu saglabāšanos vai pastiprināšanos.

Citas blakusparādības ir šādas.

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- balto vai sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (novēro asins analīzēs);
- dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās;
- bezmiegs, depresija;
- galvassāpes, miegainība, reibonis, ādas jutības izmaiņas (nejūtīgums vai tirpšanas sajūta), garšas izmaiņas;
- acs kairinājums, pastiprināta asarošana, acu apsārtums (konjunktivīts);
- vēnu iekaisums (tromboflebīts);
- elpas trūkums, asiņošana no deguna, klepus, iesnas;
- aukstumpumpas vai cita veida herpes vīrusa infekcijas;
- plaušu vai elpošanas sistēmas infekcijas (piem., pneimonija vai bronhīts);
- asiņošana no zarnām, aizcietējumi, sāpes vēdera augšdaļā, gremošanas traucējumi, vēdera uzpūšanās, sausa mute;
- izsitumi uz ādas, matu izkrišana (alopēcija), ādas apsārtums, sausa āda, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, ādas lobīšanās, ādas iekaisums, nagu bojājumi;
- sāpes locītavās vai locekļos (ekstremitātēs), krūšu kurvī vai mugurā;
- drudzis, ekstremitāšu tūska, slikta pašsajūta;
- aknu funkciju traucējumi (redzami asins analīzēs) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (tiek izvadīts caur aknām).

**Retāk** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100):

- asins infekcija, urīnceļu infekcija, ādas infekcija, deguna un rīkles infekcijas, sēnīšu infekcijas (ieskaitot mutes dobuma infekcijas), gripa, gastroenterīts, zoba abscess;
- deguna un rīkles iekaisums;
- mezgliņi zem ādas (lipoma);
- asins šūnu skaita samazināšanās, ieskaitot trombocītus, asins sašķidrināšanās (uzrādās asins analīzēs);
- paaugstinātas jutības reakcijas;
- cukura diabēts, pazemināts kālija līmenis asinīs, pazemināts barojums, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs;
- apjukums, panikas lēkmes, nomākts garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme;
- apgrūtināta runa, atmiņas traucējumi, kustību koordinācijas traucējumi, līdzsvara traucējumi, ģībonis, nervu bojājums (neiropātija) un jušanas traucējumi;
- neskaidra redze vai redzes dubultošanās;
- reibonis, sāpes ausī;
- neregulāra sirdsdarbība un sirdsklauves (aritmija), sāpes krūtīs un sirdslēkme (infarkts);
- asins recekļu veidošanās dziļajās vēnās, augsts vai zems asinsspiediens, karstuma viļņi, aukstas ekstremitātes, violeti plankumi uz ādas;
- asins recekļu veidošanās plaušu vēnās (plaušu embolija), plaušas kolapss, asins atklepošana, astma, elpas trūkums slodzes laikā;
- zarnu nosprostošanās, šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā, iekaisums tievajās vai resnajās zarnās, kuņģī vai barības vadā, sāpes vēdera lejasdaļā, nepatīkama sajūta vēderā, grēmas (barības atvilkšana no kuņģa), asinis fēcēs;
- dzelte (dzeltena āda un acis);
- ādas čūlas un tulznas, ādas reakcija uz saules gaismu, plaukstu apsārtums, sejas pietūkums vai sāpes;
- locītavu pietūkums vai stīvums, kaulu sāpes, muskuļu vājums vai stīvums;

- šķidruma uzkrāšanās nierēs, biežāka urinēšana naktī, urīna nesaturēšana, asinis urīnā, paaugstināts kreatīna līmenis asinīs (nieru funkcijas traucējumu pazīme);
- neparasta asiņošana no maksts;
- pietūkums (tūska), aukstuma sajūta un drebuļi.

Dažas no šīm blakusparādībām novēro biežāk, ja kapecitabīnu lieto kopā ar citām zālēm vēža ārstēšanai. Citas blakusparādības, kas novērotas šādā gadījumā, ir šādas:

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- pazemināts nātrijs, magnijs vai kalcija līmenis asinīs, paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- nervu sāpes;
- zvanīšana vai dzinkstēšana ausīs (*tinnitus*), dzirdes zudums;
- vēnu iekaisums;
- žagas, balss izmaiņas;
- sāpes vai savāda/neparasta sajūta mutē, sāpes žoklī;
- svīšana, svīšana naktī;
- muskuļu spazmas;
- apgrūtināta urinēšana, asinis vai olbaltumvielas urīnā;
- zilumu veidošanās vai reakcija injekcijas vietā (izraisa vienlaicīgi injicētās zāles).

**Reti** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1 000):

- asaru kanāla sašaurināšanās vai nosprostošanās (asaru kanāla stenoze);
- aknu mazspēja;
- iekaisums, kas var izraisīt žults sekrēcijas traucējumus vai nosprostošumu (holestātisks hepatīts);
- specifiskas pārmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarināšanās);
- noteikta veida sirds ritma traucējumi (ieskaitot kambaru fibrilāciju, *torsade de pointes* un bradikardiju);
- acu iekaisums, kas izraisa to sāpes un, iespējams, redzes traucējumus;
- ādas iekaisums, kas imūnās sistēmas darbības traucējumu dēļ izraisa sarkanus zvīņainus plankumus uz ādas.

**Ļoti reti** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000):

- smagas ādas reakcijas, piemēram, ādas izsitumi, čūlas un pūslīšu veidošanās, arī čūlas mutē, degunā, uz dzimumorgāniem, plaukstām, pēdām un acīs (acu apsārtums un pietūkums).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Capecitabine medac**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz:” un blistera pēc “EXP:” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Alumīnija/alumīnija blisteriem:

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Capecitabine medac satur

- Aktīvā viela ir kapecitabīns.

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna (*capecitabine*)

Katra 300 mg apvalkotā tablete satur 300 mg kapecitabīna (*capecitabine*)

Katra 500 mg apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna (*capecitabine*)

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: bezūdens laktoze, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), hipromeloze (E464), mikrokristāliska celuloze (E460), magnija stearāts (E572), skatīt 2. punktu „Capecitabine medac satur laktozi”.

Tabletes apvalks:

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), talks.

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.

### Capecitabine medac ārējais izskats un iepakojums

Capecitabine medac 150 mg apvalkotās tabletes

Gaišas oranži-brūnās krāsas, iegarenas, abpusēji izliktas tabletes ar iegravējumu „150” vienā pusē un gludu otru pusi.

Capecitabine medac 300 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliktas, tabletes ar iegravējumu „300” vienā pusē un gludu otru pusi.

Capecitabine medac 500 mg apvalkotās tabletes

Oranži-brūnās krāsas, iegarenas, abpusēji izliktas tabletes ar iegravējumu „500” vienā pusē un gludu otru pusi.

Capecitabine medac ir pieejams blisteros (alumīnija/alumīnija vai PVH/PVDH/alumīnija).

Katrs iepakojums satur 28, 30, 56, 60, 84, 112 vai 120 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

### Ražotājs

Pharmacare Premium Limited,

HHF 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia  
BBG 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona  
08040 Barcelona  
Spānija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.